

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-164-172>

Исследование гендерных и возрастных особенностей определения аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* и драйверных мутаций в генах *CALR* и *MPL* при первичном обследовании пациентов с подозрением на миелопролиферативные новообразования

И.А. Ольховский^{1,2}, А.С. Горбенко¹, М.А. Столяр¹, В.И. Бахтина^{3,4}, Т.И. Ольховик⁵, Е.В. Мартынова³,
О.С. Симонова³, И.В. Наживин⁴, Д.Н. Белкин⁴

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50;

²Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50, стр. 45;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

⁵КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; Россия, 660003 Красноярск, ул. Академика Павлова, 4

Контакты: Игорь Алексеевич Ольховский krashemcenter@mail.ru

Введение. Выявление соматической мутации в гене янус-киназы-2 (*JAK2*) наряду с мутациями в генах *CALR* и *MPL* – один из основных критериев диагностики Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Вместе с тем мутация *JAK2* V617F часто ассоциирована с возрастзависимым синдромом клонального гемопоэза неопределенного потенциала (КГНП). Как правило, мутантная аллельная нагрузка (МАН) *JAK2* V617F, отражающая количество трансформированных мутацией клеток крови, при КГНП не превышает 1–2 %, однако нет четкой границы уровня данного показателя, отделяющего КГНП и МПН. Описанный ранее «*JAK2*-парадокс», в соответствии с которым у мужчин преобладает *JAK2* V617F-позитивный КГНП, а для женщин данная мутация в большей степени связана с развитием МПН, предполагает разное отношение к диагностическому значению МАН у мужчин и женщин, особенно в диапазоне ее низких значений. Отдельный вопрос касается выявления низких уровней МАН в сочетании с другими драйверными мутациями МПН.

Цель исследования – проанализировать базу данных результатов количественной оценки уровня МАН *JAK2* V617F и выявить драйверные мутации в генах *CALR* и *MPL* у пациентов в зависимости от возраста и пола.

Материалы и методы. Анализировались данные возрастной и половой структуры 6210 пациентов (3061 мужчины и 3149 женщин), у которых одновременно определены соматическая мутация V617F в гене *JAK2* в количественном формате и мутации в генах *MPL* и *CALR*, в том числе 1226 женщин и 826 мужчин с выявленными мутациями и симптомами МПН. Статистический анализ выполняли с использованием таблиц Excel и пакета Statistica 10.

Результаты. У женщин по сравнению с мужчинами частота выявления мутации V617F выше во всех возрастных диапазонах. У женщин также чаще выявляются мутации в генах *CALR* и *MPL*. Гендерная и возрастная зависимости определяемых количественных значений МАН *JAK2* V617F существенно различаются в диапазонах >1 и <1 %. Также обращает внимание факт высокой (17–27 %) выявляемости у пациентов с низкими значениями МАН мутации *JAK2* V617F и дополнительных сочетанных мутаций в генах *CALR* и *MPL*.

Заключение. Полученные данные подтверждают гендерный «*JAK2*-парадокс», который предполагает дифференцированный подход к интерпретации результатов теста у мужчин и женщин. Для уточнения диагностического потенциала определения низких уровней МАН *JAK2* V617F и его зависимости от пола и возраста пациентов необходимы контролируемые межцентровые клинические исследования с использованием стандартизованных диагностических тест-систем.

Ключевые слова: миелопролиферативное заболевание, аллельная нагрузка, *JAK2* V617F

Для цитирования: Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Исследование гендерных и возрастных особенностей определения аллельной нагрузки мутации V617F в гене *JAK2* и драйверных мутаций в генах *CALR* и *MPL*

при первичном обследовании пациентов с подозрением на миелопролиферативные новообразования. Онкогематология 2024;19(4):164–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-164-172>

Gender and age characteristics of *JAK2* V617F mutation allelic burden and *CALR* and *MPL* driver mutations detection during primary examination of patients with suspected myeloproliferative neoplasms

I.A. Olkhovskiy^{1,2}, A.S. Gorbenko¹, M.A. Stolyar¹, V.I. Bakhtina^{3,4}, T.I. Olkhovik⁵, E.V. Martynova³, O.S. Simonova³, I.V. Nazhivin⁴, D.N. Belkin⁴

¹Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 50 Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036, Russia;

²Krasnoyarsk branch of the “National Medical Research Center for Hematology”, Ministry of Health of Russia; Build. 45, 50 Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036, Russia;

³Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁴Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁵Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7; 4 Akademika Pavlova St., Krasnoyarsk 660003, Russia

Contacts: Igor Alekseevich Olkhovskiy krashemcenter@mail.ru

Background. Detection of a somatic mutation in the Janus kinase 2 (*JAK2*) gene, along with mutations in the *CALR* and *MPL* genes, is one of the main criteria for diagnosing Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN). At the same time, the *JAK2* V617F mutation is often associated with age-dependent clonal hematopoiesis of undetermined potential (CHIP). As a rule, the indicator reflecting the number of blood cells transformed by mutation – the mutant allelic burden (MAB) of *JAK2* V617F in CHIP does not exceed 1–2 %, however, there is no clear boundary between the level of this indicator separating CHIP and MPN. The previously described “*JAK2* paradox”, according to which *JAK2* V617F positive CHIP predominates in men, and for women this mutation is more associated with MPN, suggests a different attitude to the diagnostic value of MAB between men and women. A separate issue concerns the detection of low MAB levels in combination with other MPN driver mutations.

Aim. To analyze the database of *JAK2* V617F mutation allelic burden quantitative assessment results and to identify *CALR* and *MPL* genes driver mutations in patients depending on their age and gender.

Materials and methods. Data from records on the age and gender of 6210 patients (3061 men and 3149 women) were analyzed, in whom the *JAK2* gene V617F somatic mutation in a quantitative format and *MPL* and *CALR* genes mutations were simultaneously determined. Of these, mutations were identified in 1226 women and 826 men with symptoms of MPN. Statistical analysis was performed using Excel spreadsheets and Statistica 10 package.

The results. The data obtained indicate that in women, compared to men, the frequency of the V617F mutation is higher in all age ranges. Women are also more likely to have mutations in the *CALR* and *MPL* genes. The gender and age dependence of identifying quantitative values of MAB *JAK2* V617F differ significantly in the range of >1 and <1 %. Also noteworthy is the fact of high detection (up to 17–27 %) of additional combined mutations in the *CALR* and *MPL* genes in patients with low MAB *JAK2* V617F values.

Conclusion. The data support the gender “*JAK2* paradox”, which suggests differential interpretation of test results in men and women. To more clearly assess the characteristics of the diagnostic value of MAN *JAK2* V617F low levels and its dependence on the gender and age of patients, controlled multicenter clinical studies using standardized diagnostic test systems are needed.

Keywords: myeloproliferative disease, allelic burden, *JAK2* V617F

For citation: Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A. et al. Gender and age characteristics of *JAK2* V617F mutation allelic burden and *CALR* and *MPL* driver mutations detection during primary examination of patients with suspected myeloproliferative neoplasms. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(4):164–72. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-164-172>

Введение

Выявление соматической мутации в гене янус-киназы-2 (*JAK2*) наряду с мутациями в генах *CALR* и *MPL* — важный лабораторный критерий диагностики Ph-негативных миелопопролиферативных новообразований (МПН). Частота выявления мутации *JAK2* V617F достигает 95–97 % при истинной полицитемии и примерно 55–60 % при других вариантах МПН:

эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе [1–4]. Однако данная мутация не является строго специфичной для классических МПН, и ее можно обнаружить при других миелоидных новообразованиях, включая острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром, хронический миеломоноцитарный лейкоз и системный мастоцитоз. В отличие от мутаций в генах *CALR* и *MPL*, соматическая мутация *JAK2*

V617F в кроветворных клетках человека ассоциирована с возрастзависимым клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП). Популяционная частота выявления мутации JAK2 V617F в разных регионах мира составляет 0,1–2,4 %, в том числе в зависимости от чувствительности используемых аналитических технологий [5–12].

Вместе с тем лишь у небольшой части пациентов с JAK2 V617F-позитивным КГНП в течение жизни развивается онкогематологическое заболевание. Это зависит от воздействия факторов внешней среды, генетических особенностей организма, длительности КГНП, сопутствующих соматических мутаций, хронических воспалительных процессов [4–6, 13–18]. В свою очередь, у пожилых пациентов КГНП сопряжен с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф и инсультов, сопутствуя коморбидности при онкологических заболеваниях [3, 4, 10, 16, 18, 19].

Как правило, мутантная аллельная нагрузка (МАН) JAK2 V617F, отражающая количество трансформированных мутацией клеток крови, при КГНП составляет <1–2 %, а при МПН довольно часто превышает 5–7 % и достигает уровня >50 % в результате потери гетерозиготности в онкотрансформированных клетках. Хотя обязательное развитие МПН из JAK2 V617F-позитивного КГНП не так очевидно, известно, что уровень МАН >2 % связан с высокой частотой прогрессирования в МПН. Также, в соответствии с данными M.N. Peiris и соавт., каждый дополнительный процент МАН увеличивает риск трансформации КГНП в МПН на 14 % [5]. Эти же авторы позже установили, что порог МАН 1 % имеет прогностическую ценность 79 % для обнаружения характерных для МПН морфологических изменений в биоптатах костного мозга [6]. Вместе с тем, если высокие значения МАН в большой степени ассоциированы с онкогематологическим диагнозом, то диапазон низких значений не может однозначно интерпретироваться в пользу МПН или КГНП без привлечения дополнительных клинических и лабораторных данных.

Несмотря на то что количественная оценка МАН не является обязательной для диагностики МПН, результаты ряда исследований продемонстрировали ассоциацию более высокого уровня нагрузки JAK2 V617F с повышенным риском тромбоза и прогрессирования фиброза [4]. Поскольку клоны клеток с мутацией гена JAK2 обычно вытесняют менее конкурентоспособные клоны без данной мутации, это сопровождается увеличением МАН с течением времени и позволяет предположить, что мониторинг МАН JAK2 V617F может быть полезен для обнаружения прогрессирования от ранней фазы МПН к клинически выраженной фазе. Хотя данные о высокой гетерогенности уровня JAK2 V617F в разных клеточных популяциях кроветворных клеток [20] поставили под сомнение целесообразность мониторинга суммарного значения МАН в цельной крови, тем не менее оценка МАН может

отражать индивидуальную эффективность применяемой терапии в отношении трансформированных мутацией клеток.

Анализ опубликованных результатов популяционных исследований и базы данных генетических исследований компании 23andMe позволил F. Weerkamp и соавт. сформулировать «JAK2-парадокс», в соответствии с которым у мужчин преобладает JAK2 V617F-позитивный КГНП, а у женщин мутация JAK2 V617F в большей степени связана с клиническими симптомами МПН [3]. Этот феномен предполагает разное отношение к диагностическому значению МАН у мужчин и женщин, особенно в диапазоне ее низких значений. Отдельный вопрос касается частоты выявления и возможной диагностической значимости сочетанных драйверных мутаций МПН [21–23].

В доступной литературе до настоящего времени отсутствуют результаты исследований гендерных и возрастных особенностей выявления различных уровней МАН JAK2 V617F в сочетании с параллельной детекцией мутаций в генах *CALR* и *MPL* у пациентов с подозрением на диагноз МПН.

Цель исследования — проанализировать базу данных результатов количественной оценки уровня МАН JAK2 V617F, выявить драйверные мутации в генах *CALR* и *MPL* у пациентов в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы

В работе использовали выборку из базы данных результатов лабораторных исследований Красноярского филиала НМИЦ гематологии с 01.01.2012 по 29.02.2024. Собраны сведения о возрастной и половой структуре 6210 пациентов (3061 мужчины и 3149 женщин), у которых одновременно определены соматическая мутация V617F в гене *JAK2* в количественном формате и мутации в генах *MPL* (W515K и W515L) и *CALR* (с.1092_1143del и с.1154_1155insTTGTC) в качественном формате с использованием мультиплексного набора для метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «Миелоскрин» (ООО «Формула гена», Россия). Предел аналитической чувствительности определения МАН JAK2 V617F составлял 0,03 % геномной ДНК лейкоцитов. Клинически значимые нестандартные мутации в гене *CALR* определяли во всех случаях при отсутствии в образце указанных мутаций в отдельной полимеразной цепной реакции с последующей детекцией методом электрофореза в геле с пределом чувствительности ≥ 3 нуклеотидных делеций или вставок. Для анализа отдельно выбраны данные пациентов с положительными результатами первичных тестов в образцах крови 1226 женщин в возрасте 20–91 года (медиана 62 года) и 826 мужчин в возрасте 19–92 лет (медиана 60 лет), направленные врачами-гематологами в соответствии с клиническими рекомендациями для подтверждения МПН [1]. Статистический анализ выполняли с использованием таблиц Excel и пакета программ Statistica 10.

Результаты

Наблюдаемые значения МАН JAK2 V617F у мужчин и женщин с выявленной мутацией значительно варьируют в разные возрастные периоды (рис. 1), при этом до 40 лет у женщин МАН практически никогда не превышает 50 %, а у мужчин такие значения регистрируются только в единичных случаях. Очевидно, потеря гомозиготности в кроветворных клетках возникает преимущественно в более старшем возрасте. Медиана значений МАН умеренно повышается с возрастом пациентов.

Частота выявления исследуемых драйверных мутаций в направленных на исследование образцах крови пациентов разного возраста и пола представлена на рис. 2, 3. В целом у женщин мутация JAK2 V617F выявлялась чаще (33,8 %), чем у мужчин (28,2 %) ($p < 0,01$).

Графики частоты выявления мутации JAK2 V617F с уровнями МАН >1 и <1 % представлены на рис. 2. Частота выявления высоких значений МАН резко увеличивается с возрастом обследуемых по направлению гематологов мужчин и женщин, достигая к 80 годам 62 % у мужчин и 67 % у женщин. После 85 лет наблюдается снижение показателя. При этом у женщин определяется более ранний и выраженный подъем кривой в возрастном диапазоне 20–40 лет (рис. 2, а).

Частота выявления мутации JAK2 V617F с МАН <1 % в нашей выборке составляла до 2,5 % среди всех обследованных пациентов. При этом интересно, что кривая частоты выявления данной мутации при низком уровне МАН сильно отличается и демонстрирует 2 периода интенсивного линейного роста: более раннего у мужчин (с 20 и 35 лет), чем у женщин (с 25 и 45 лет). Это противоположно наблюдаемому соотношению при высоких значениях МАН. Но, как и в случае высоких значений, частота выявления низких уровней МАН также снижается в более старшем возрасте.

В отличие от мутации V617F JAK2, частота обнаружения мутаций в генах *CALR* и *MPL* среди обследованных пациентов была значительно ниже: в гене *CALR* она составила 4,2 и 5,9 %, а в гене *MPL* – 0,8 и 1,0 % для мужчин и женщин соответственно. Частота мутаций в этих генах у мужчин увеличивалась с возрастом до 85 лет, а у женщин наблюдался выраженный спад после 80 лет и определялись 2 подъема кривой частоты мутаций в гене *CALR* в периоды 30–45 и 65–80 лет (рис. 3). В диапазоне 30–80 лет мутации в этих генах у мужчин встречаются значимо реже, чем у женщин (отношение шансов 0,69 (95 % доверительный интервал 0,56–0,86); $p < 0,05$).

Частота встречаемости сочетания мутаций в генах *CALR* и *MPL* с мутацией JAK2 V617F при разных уровнях МАН представлена в табл. 1. При этом частота выявления сочетанных мутаций достигает 27 % у женщин и 17,5 % у мужчин от соответствующего числа положительных результатов в низком диапазоне МАН JAK2 V617F. Лишь единичные сочетанные мутации выявлены при МАН >20 %. Из данных таблицы также следует, что у женщин несколько реже выявляются низкие значения МАН, чем у мужчин: так, значения МАН <1 % регистрируются у 89 (10,8 %) мужчин и только у 73 (5,9 %) женщин среди пациентов с выявленной мутацией JAK2 V617F (отношение шансов 0,52 (95 % доверительный интервал 0,38–0,72); $p < 0,05$).

В анализируемой базе данных зарегистрировано 120 результатов повторного тестирования 37 пациентов с низкими значениями МАН, выполненного в течение 3–100 мес после 1-го выявления низкой МАН. Среди этих пациентов у 2 женщин наблюдалась сочетанная мутация в гене *MPL* и у 4 мужчин – в гене *CALR*. Ни в одном из случаев повторного тестирования не зарегистрировано повышение МАН >2 %. У 1 пациента с сопутствующей мутацией в гене *CALR* наблюдалось прогрессивное снижение МАН JAK2 V617F с 1,2 до 0,2 %.

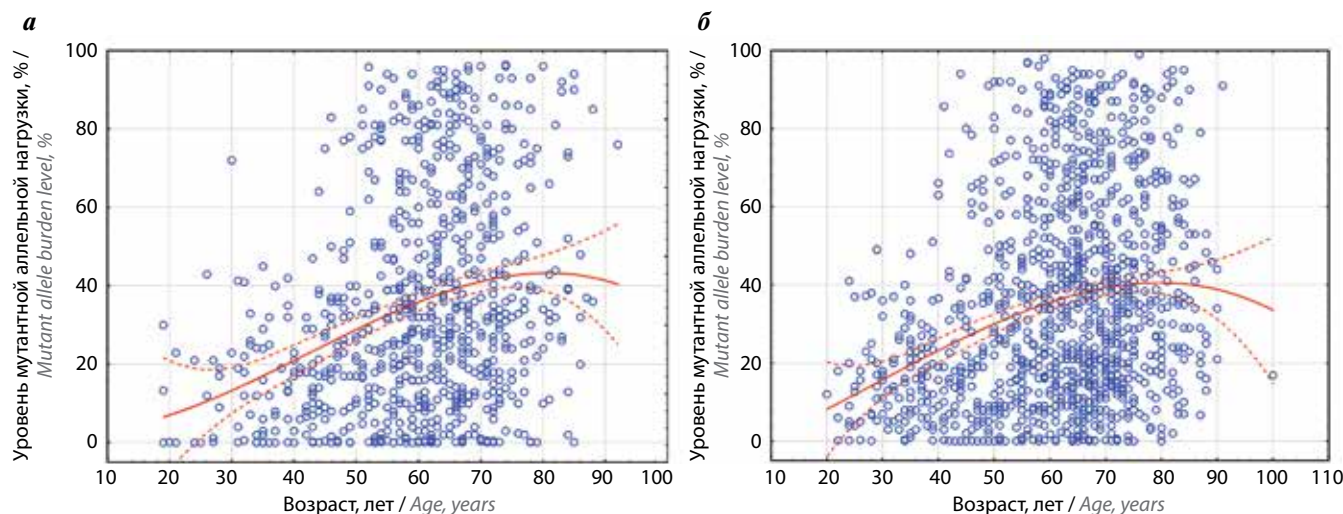


Рис. 1. Распределение пациентов с разным уровнем мутантной аллельной нагрузки JAK2 V617F в зависимости от возраста: а – у 826 мужчин; б – у 1226 женщин. Пунктиром обозначен 95 % доверительный интервал

Fig. 1. Distribution of patients with different levels of mutant allelic burden JAK2 V617F depending on age: а – in 826 men; б – in 1226 women. The dotted line indicates the 95 % confidence interval

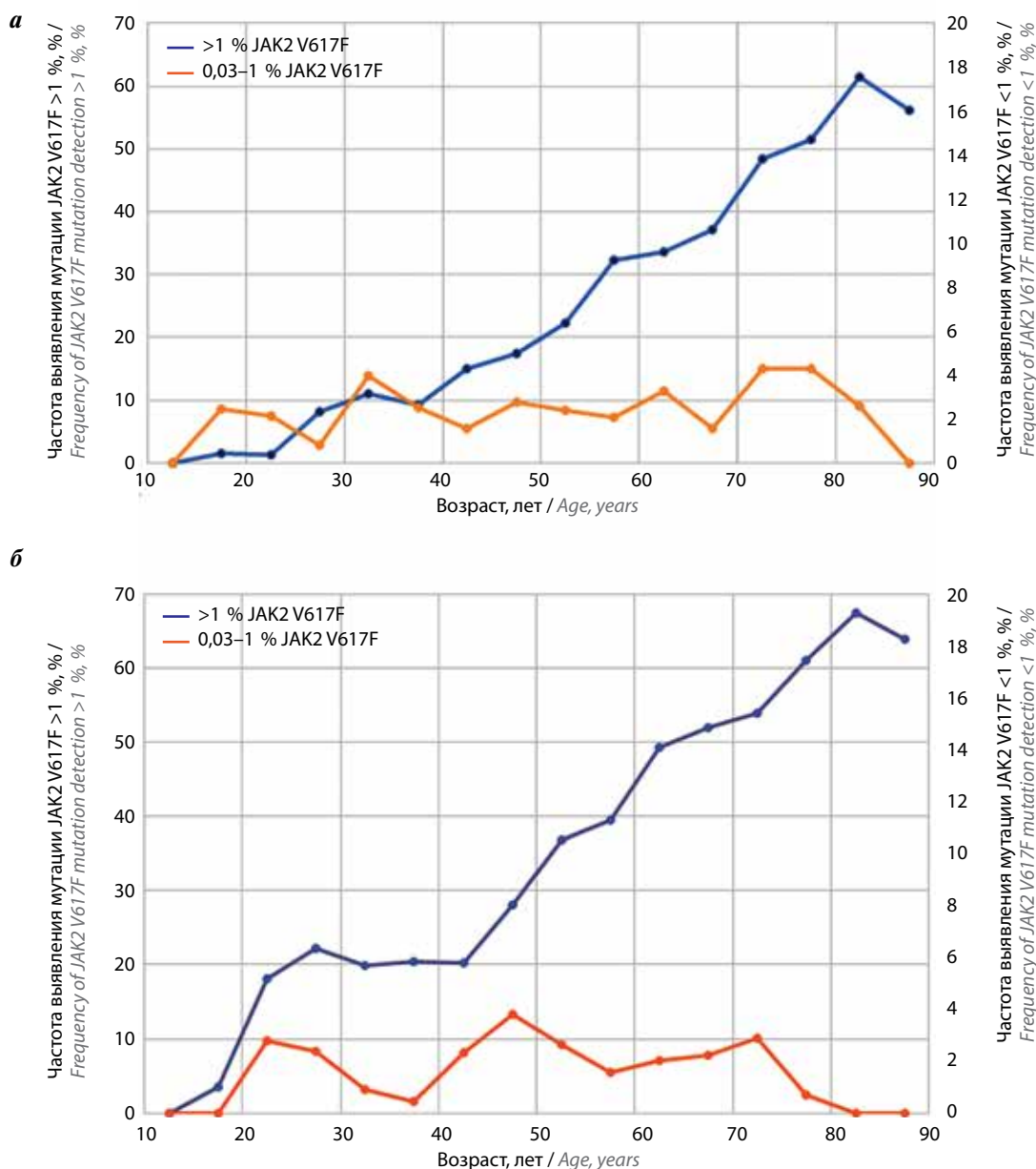


Рис. 2. Возрастная зависимость частоты выявления мутации JAK2 V617F при мутантной аллельной нагрузке >1 и <1 % у всех пациентов, обследованных с подозрением на миелопролиферативные новообразования: а – мужчины; б – женщины
Fig. 2. Age dependence of the JAK2 V617F mutation detection frequency with mutant allelic burden >1 and <1 % in all patients examined with suspected myeloproliferative neoplasms: а – men; б – women

Длительная стабильность значений МАН и на более высоких ее уровнях у пациентов с МПН продемонстрирована нами ранее [24].

В выборке 63 пациентов с внесенным в базу данных итоговым диагнозом и выявленным значением МАН <1 % без сопутствующих мутаций в генах *CALR* и *MPL* диагноз МПН зарегистрирован в 24 % случаев: истинная полицитемия у 5 пациентов, эссенциальная тромбоцитемия у 7 и миелофиброз у 2. Неклассифицированная МПН внесена в качестве итогового диагноза в 5 случаях, из них у 4 пациентов – без морфологического подтверждения в связи с отказом от трепанобиопсии. В данной выборке также присутствовали 3 пациента с миелодиспластическим

синдромом, 5 – с острым миелоидным лейкозом, 2 – с хроническим миелоидным лейкозом и 1 – с хроническим миеломоноцитарным лейкозом. В остальных 33 случаях онкогематологический диагноз не подтвержден. Таким образом, низкие уровни МАН JAK2 V617F в большинстве случаев остаются стабильными и часто ассоциированы с МПН и другими онкогематологическими заболеваниями.

Анализ нашей базы данных продемонстрировал гендерную и возрастную зависимости частоты выявления драйверных мутаций у лиц с подозрением на МПН. У женщин возрастная кривая зависимости частоты выявления мутации JAK2 V617F сдвинута в более ранний возраст и отличается более высокими

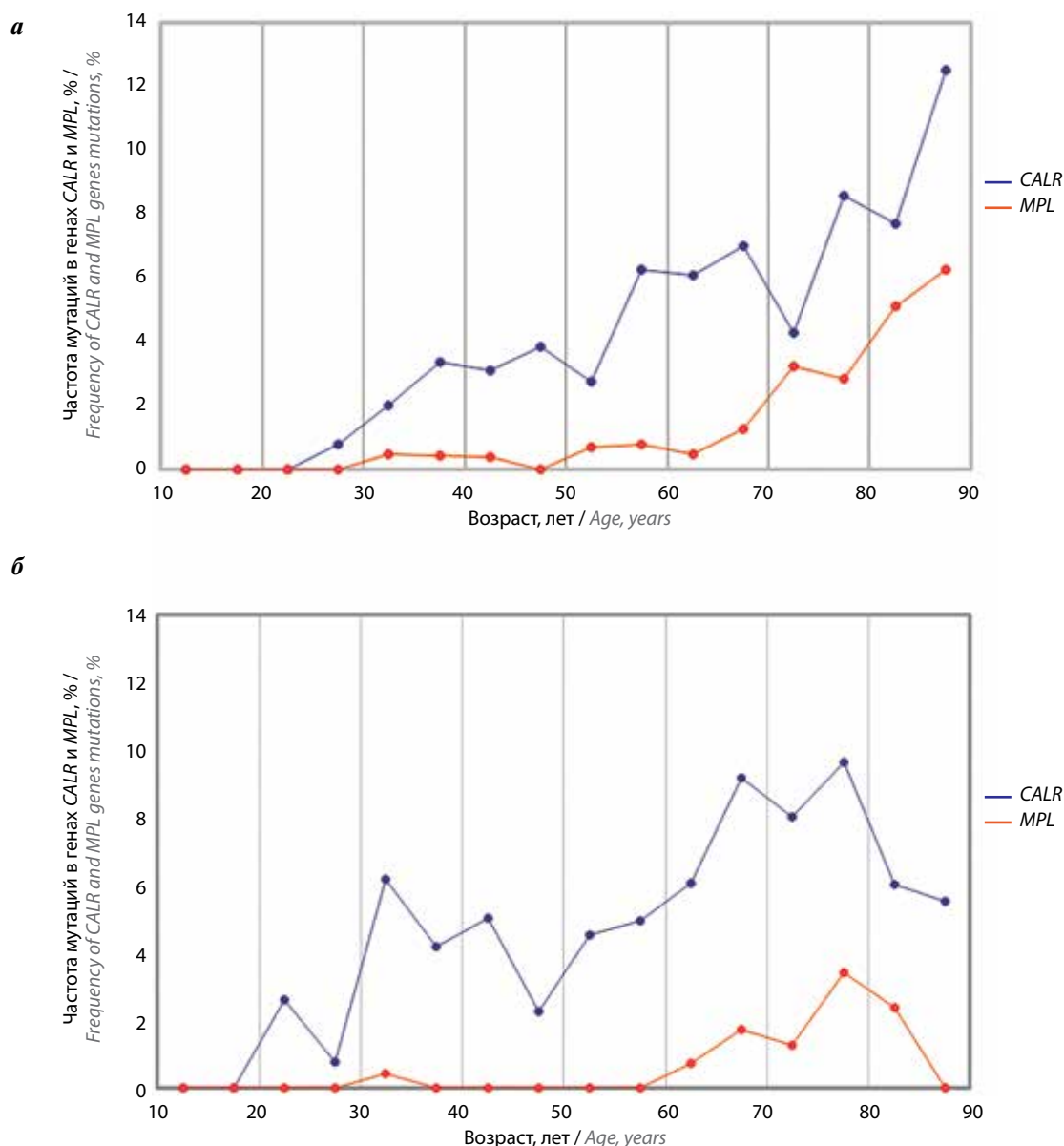


Рис. 3. Возрастная зависимость частоты выявления сочетанных с *JAK2 V617F* драйверных мутаций в генах *CALR* и *MPL* у пациентов, обследованных с подозрением на миелолипролиферативные новообразования: а — у мужчин; б — у женщин

Fig. 3. Age dependence of detection frequency of *CALR* and *MPL* driver mutations combined with *JAK2 V617F* in patients examined with suspected myeloproliferative neoplasms: а — men; б — women

значениями во всех возрастных диапазонах, чем у мужчин. У женщин также определяется более высокая частота выявления мутаций в генах *CALR* и *MPL*. Обращает внимание также высокая выявляемость сочетанных мутаций в диапазоне низких значений МАН *JAK2 V617F*.

Обсуждение

Повышение доступности молекулярно-генетического тестирования пациентов на драйверные мутации МПН определяет актуальность разработки согласованных подходов к клинической интерпретации результатов, особенно в диапазоне низких уровней МАН, которые можно обнаружить на очень ранней стадии заболевания, даже в течение нескольких десятилетий

до возникновения гематологического злокачественного новообразования [4]. При этом наличие мутации *JAK2 V617F* в популяции практически здоровых людей при развитии возрастзависимого КГНП усложняет интерпретацию полученного результата, поскольку на сегодняшний день нет четких критериев пороговых значений МАН для дифференцировки КГНП и МПН. Кроме того, нельзя исключать, что выявленный при скрининге возрастзависимый КГНП может сочетаться с МПН без серьезного собственного вклада в клиническое течение заболевания.

Предлагаемая некоторыми авторами стратегия скрининга на мутацию *JAK2 V617F* и драйверные мутации в генах *CALR* и *MPL* потенциально не сможет выявить всех пациентов с МПН, поскольку из них

Таблица 1. Частота выявления разных уровней мутантной аллельной нагрузки (МАН) JAK2 V617F в сочетании с драйверными мутациями в генах CALR и MPL у женщин и мужчин с подозрением на миелопролиферативные новообразования

Table 1. Detection frequency of JAK2 V617F mutant allelic burden (MAB) different levels in combination with CALR and MPL genes driver mutations in women and men with suspected myeloproliferative neoplasms

МАН, % MAB, %	Женщины Women				Мужчины Men			
	JAK2 V617F, n	Сочетание с мутациями в гене CALR, n Combination with CALR gene mutations, n	Сочетание с мутациями в гене MPL, n Combination with MPL gene mutations, n	Всего двой- ных мута- ций, n (%) Total double mutations, n (%)	JAK2 V617F, n	Сочетание с мутациями в гене CALR, n Combination with CALR gene mutations, n	Сочетание с мутациями в гене MPL, n Combination with MPL gene mutations, n	Всего двойных мутаций, n (%) Total double mutations, n (%)
<1,0	62	13	4	17 (27,4)	—	8	6	14 (17,5)
1,0–1,9	11	1	0	1 (9,1)	9	1	0	1 (11,1)
2,0–4,9	39	0	1	1 (2,6)	29	2	2	4 (13,8)
5,0–19,9	327	1	1	2 (0,6)	178	2	1	3 (1,7)
20,0–49,9	473	0	1	1 (0,2)	310	0	0	0
>50	315	0	0	0	221	0	0	0
Всего, n (%) Total, n (%)	1227	15 (1,2)	7 (0,6)	22 (1,8)	827	13 (1,6)	9 (1,1)	22 (2,7)

около 10–15 % с миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией трижды негативны. Одновременно отсутствие клинических исследований эффективности возможных терапевтических воздействий на бессимптомный КГНП нивелирует целесообразность его выявления.

Результаты проведенных нами ранее скрининговых исследований у доноров крови и пациентов без онкогематологических заболеваний показали, что соотношение частоты выявления значений МАН JAK2 V617F >2 % среди 1769 мужчин и 1612 женщин составило 3,84 (0,73 % к 0,19 %), в то время как в анализируемой выборке пациентов с симптомами МПН такое соотношение составляет 0,66 (23,2 % к 35,4 %) [9–11].

Таким образом, предтестовая вероятность выявления мутации JAK2 V617F с МАН >2 % у мужчин без симптомов МПН значительно выше, чем у мужчин с развившейся клинической картиной МПН. Эти результаты соответствуют описанному ранее гендерному «JAK2-парадоксу»: среди мужчин значительно чаще, чем у женщин, встречаются относительно высокие значения МАН без сопутствующих клинических проявлений онкогематологического заболевания [3]. В практическом плане это может означать, что выявление даже относительно высоких уровней МАН JAK2 V617F у мужчин соответствует диагнозу МПН с меньшей достоверностью, чем такие же значения МАН у женщин.

Относительное увеличение частоты выявления мутации JAK2 V617F как с высокими, так и низкими диапазонами МАН у женщин, вероятно, объясняется повышенной нагрузкой на кроветворение в возрастные

периоды начала регулярных физиологических кровопотерь и во время беременности. Влияние стимуляции кроветворения на риск возникновения мутации JAK2 V617F также соответствует более высокой частоте КГНП у мужчин — кадровых доноров [9].

Следует ли считать, что все выявленные случаи с низким МАН — это проявление КГНП, или часть из них — это пациенты с невыявленным заболеванием? Данный вопрос нельзя решить без полноценного обследования пациентов и их дальнейшего наблюдения. Предложение рассматривать всех пациентов с КГНП как больных с диагнозом пре-МПН в случае выявления низкой МАН JAK2 V617F [4] пока не является общепризнанным. Выявление КГНП может представлять отдельный интерес с точки зрения разработки новых подходов к изучению патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, часто ассоциированных с сопутствующими низкими уровнями МАН JAK2 V617F при КГНП [3, 4, 10, 16, 18, 19].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно определить единый пороговый уровень МАН JAK2 V617F для принятия решения о наличии МПН как в связи с высокой биологической вариабельностью этого параметра у пациентов, так и с отсутствием единой стандартизации применяемых тест-систем. Наиболее часто в клинко-диагностических лабораториях используют диагностические тест-системы, выявляющие мутацию JAK2 V617F в качественном формате получаемого результата, поэтому его интерпретация не может дифференцировать низкий уровень МАН, связанный с КГНП, что потенциально может способствовать гипердиагностике онкогематологических

заболеваний. С другой стороны, МАН <1 % также может иметь диагностическое значение при МПН, особенно для выявления ранних случаев заболевания и случаев сочетания с другими драйверными мутациями, которые рассматриваются с точки зрения особенностей клинических проявлений и прогноза заболевания [20, 21, 23].

Представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования, которые дают основания для дополнительного молекулярно-генетического подхода к дифференцировке разных нозологических вариантов МПН [25]. Авторам удалось с высокой степенью достоверности отличить истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и миелофиброз, используя соотношения значений МАН JAK2 V617F и уровня экспрессии гена *WT1*. Будет ли в дальнейшем подтверждено данное наблюдение и будут ли влиять на интерпретацию этих результатов возраст и пол пациентов — предмет дальнейших исследований.

К ограничениям настоящего анализа следует отнести использование неполной базы данных, в которой во многих случаях отсутствовали верифицированные сведения об итоговом диагнозе пациента. Вместе с тем полученные результаты впервые с использованием одновременного мультиплексного анализа драйверных мутаций МПН на большой выборке у первично обследуемых пациентов с подозрением на МПН продемонстрировали, что частота распределения встречаемости данных мутаций и уровня значений

МАН JAK2 V617F зависит от пола и возраста обследуемых. Более конкретное диагностическое значение низких уровней МАН может быть уточнено в рамках межцентрового клинического исследования с использованием стандартизованных диагностических тест-систем.

Заключение

Данные анализа выборки 6210 результатов параллельного обследования пациентов с симптомами МПН на мутации V617F в гене *JAK2*, а также в генах *CALR* и *MPL* продемонстрировали различия возрастной и гендерной зависимостей частоты их выявления. У женщин по сравнению с мужчинами выявляемость драйверных мутаций выше во всех возрастных диапазонах. Кривая возрастной динамики обнаружения низких значений МАН JAK2 V617F, более характерных для КГНП, существенно отличается от динамики выявления ее высоких значений. Однако в диапазоне пороговых значений МАН V617F JAK2 наблюдается высокий уровень выявляемости (17–27 %) сочетанных мутаций в генах *CALR* и *MPL*. Соотношения выявляемости мутации JAK2 V617F у мужчин и женщин в популяционном скрининге и при обследовании пациентов с симптомами МПН подтверждают гендерный «JAK2-парадокс», что предполагает дифференцированный подход к интерпретации результатов тестирования у мужчин и женщин, особенно в диапазоне низких значений МАН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98.
Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N. et al. National Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (edition 2020). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2021;14(2):262–98. (In Russ.).
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миело-пролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. 298 с.
Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litterra, 2016. 298 p. (In Russ.).
3. Patterson-Fortin J., Moliterno A.R. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: influence of age and fender. Curr Hematol Malig Rep 2017;12(5):424–31.
DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0
4. Stuckey R., Bilbao-Sieyro C., Segura-Díaz A., Gómez-Casares M.T. Molecular studies for the early detection of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Int J Mol Sci 2023;24(16):12700.
DOI: 10.3390/ijms241612700
5. Cordua S., Kjaer L., Skov V. et al. Prevalence and phenotypes of JAK2 V617F and *calreticulin* mutations in a Danish general population. Blood 2019;134:469–79. DOI: 10.1182/blood.2019001113
6. Cordua S., Kjaer L., Skov V. et al. Early detection of myeloproliferative neoplasms in a Danish general population study. Leukemia 2021;35(9):2706–9.
DOI: 10.1038/s41375-021-01159-8
7. Nielsen C., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. Haematologica 2014;99(9):1448–55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631
8. Hinds D.A., Barnholt K.E., Mesa R.A. et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. Blood 2016;128(8):1121–8.
DOI: 10.1182/blood-2015-06-652941
9. Ольховский И.А., Филина Н.Г., Горбенко А.С. и др. Частота обнаружения мутации гена *JAK2* среди доноров крови. Гематология и трансфузиология 2018;63(1):65–70.
DOI: 10.25837/HAT.2018.49..1..006
Olkhovskiy I.A., Filina N.G., Gorbenko A.S. et al. Prevalence of mutations in JAK2 among blood donors. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2018;63(1):65–70. (In Russ.). DOI: 10.25837/HAT.2018.49..1..006
10. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Частота выявления соматической мутации V617F в гене *JAK2* у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Терапевтический архив 2019;91(7):25–8. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245
Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A. et al. Somatic mutation of the V617F *JAK2* gene in patients of the cardiovascular diseases. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2019; 91(7):25–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245
11. Ольховский И.А., Карапетян Г.Э., Горбенко А.С. и др. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F JAK2) в рамках программ

- диспансерного и профилактического осмотров. Клиническая лабораторная диагностика 2016;61(5):275–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278
- Olkhovskiy I.A., Karapetyan G.E., Gorbenko A.S. et al. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Junus kinase-2 (V617F/JAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2016;61(5):275–8. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278
12. Guo J., Walter K., Quiros P.M. et al. Inherited polygenic effects on common hematological traits influence clonal selection on JAK2V617F and the development of myeloproliferative neoplasms. Nat Genet 2024;56(2):273–80. DOI: 10.1038/s41588-023-01638-x
 13. Warren J.T., Link D.C. Clonal hematopoiesis and risk for hematologic malignancy. Blood 2020;136(14):1599–605. DOI: 10.1182/blood.2019000991
 14. Karantanos T., Kaizer H., Chaturvedi S. et al. Inflammation exerts a nonrandom risk in the acquisition and progression of the MPN: insights from a Mendelian randomization study. EclinicalMedicine 2020;21:100324. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100324
 15. Ольховский И.А., Столяр М.А., Комаровский Ю.Ю. и др. Исследование ассоциации гаплотипа 46/1 гена янус-киназы 2 (JAK2) и драйверных мутаций хронических Ph-негативных миелолипролиферативных новообразований. Гематология и трансфузиология 2022;67(3):377–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387
 - Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A., Komarovskiy Yu.Yu. et al. Study of the Janus kinase 2 (JAK2) gene haplotype 46/1 association with driver mutations of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2022;67(3):377–87. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387
 16. Perner F., Perner C., Ernst T., Heide F.H. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation. Cells 2019;8(8):854. DOI: 10.3390/cells8080854
 17. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K. et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes [published correction appears in Nature 2021;591(7851):E27]. Nature 2020;586(7831):763–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2819-2
 18. Robertson N.A., Latorre-Crespo E., Terradas-Terradas M. et al. Longitudinal dynamics of clonal hematopoiesis identifies gene-specific fitness effects. Nat Med 2022;28(7):1439–46. DOI: 10.1038/s41591-022-01883-3
 19. Korchagin V., Mironov K., Platonov A. et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. Per Med 2019;16(5):369–78. DOI: 10.2217/pme-2018-0104
 20. Abu-Zeinah G., Di Giandomenico S., Choi D. et al. Hematopoietic fitness of JAK2 V617F myeloproliferative neoplasms is linked to clinical outcome. Blood Adv 2022;6(18):5477–81. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007128
 21. Ahmed R.Z., Rashid M., Ahmed N. et al. Coexisting JAK2V617F and CALR Exon 9 mutations in myeloproliferative neoplasms – do they designate a new subtype? Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(3):923–6. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.3
 22. Langabeer S.E. Dual drivers in the myeloproliferative neoplasms: an underestimation? Technol Cancer Res Treat 2023;22:15330338231179561. DOI: 10.1177/15330338231179561
 23. Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Olkhovskiy I.A. et al. Parallel algorithm for myeloproliferative neoplasms testing: the frequency of double mutations is found in the JAK2/MPL genes more often than the JAK2/CALR genes, but is there a clinical benefit? Clin Chem Lab Med 2019;57(4):e60–2. DOI: 10.1515/cclm-2018-0232
 24. Subbotina T.N., Olkhovskiy I., Shaikhutdinova R. et al. What is the secret of the JAK2 mutation allele load stability in some patients with MPN? Haematologica 2016;101(S1):814–5.
 25. Wu S., Luo P., Rouzi T. et al. The combination of JAK2V617F allele burden and WT1 expression can be helpful in distinguishing the subtype of MPN Patients. Cancer Control 2023;30:10732748231163648. DOI: 10.1177/10732748231163648

Благодарность. Авторы выражают благодарность к.м.н. врачу-генетику ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края Юрию Константиновичу Моляке за участие в обсуждении и ценные советы при подготовке статьи.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Yuri Konstantinovich Molyaka, PhD, geneticist at the Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Territory, for participating in the discussion and providing valuable advice during the article writing.

Вклад авторов

И.А. Ольховский: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

А.С. Горбенко: сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов;

М.А. Столяр: сбор и анализ данных, написание текста статьи, статистическая обработка результатов;

В.И. Бахтина, Т.И. Ольховик, Е.В. Мартынова, О.С. Симонова, И.В. Наживин, Д.Н. Белкин: сбор и анализ данных.

Authors' contributions

I.A. Olkhovskiy: research design development, data analysis, article writing;

A.S. Gorbenko: data collection and analysis, statistical analysis;

M.A. Stolyar: data collection and analysis, article writing, statistical analysis;

V.I. Bakhtina, T.I. Olkhovik, E.V. Martynova, O.S. Simonova, I.V. Nazhivin, D.N. Belkin: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Ольховский / I.A. Olkhovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

А.С. Горбенко / A.S. Gorbenko: <https://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

М.А. Столяр / M.A. Stolyar: <https://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

В.И. Бахтина / V.I. Bakhtina: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Т.И. Ольховик / T.I. Olkhovik: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>

Е.В. Мартынова / E.V. Martynova: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7265>

О.С. Симонова / O.S. Simonova: <https://orcid.org/0009-0006-5490-025X>

И.В. Наживин / I.V. Nazhivin: <https://orcid.org/0009-0008-8058-3619>

Д.Н. Белкин / D.N. Belkin: <https://orcid.org/0009-0005-3050-4896>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences».

Статья поступила: 05.08.2024. **Принята к публикации:** 06.09.2024. **Опубликована онлайн:** 15.11.2024.

Article submitted: 05.08.2024. **Accepted for publication:** 06.09.2024. **Published online:** 15.11.2024.